

mtt

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

09 / 787396

EP 99 / 7089



REC'D 02 NOV 1999	
WIPO	PCT

## Bescheinigung

Die SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT in Berlin/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Benzoxazin- und Benzothiazin-Derivate und deren Verwendung in Arzneimitteln"

am 18. September 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 6. Oktober 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Joost

Aktenzeichen: 198 44 291.2

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



## Benzoxazin- und Benzothiazin-Derivate und deren Verwendung in Arzneimitteln

Die Erfindung betrifft Benzoxazin- und Benzothiazin-Derivate, das Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung in Arzneimitteln.

5

In menschlichen Zellen existieren 3 spezifische Formen von Stickstoffmonoxid-Synthasen, die Arginin in Stickstoffmonoxid (NO) und Citrullin überführen. So wurden zwei konstitutive NO-Synthasen (NOS) identifiziert, die als  $\text{Ca}^{++}$ /Calmodulin abhängige Enzyme im Gehirn (ncNOS oder NOS 1) bzw. im Endothel (ecNOS oder NOS 3) vorhanden sind. Die dritte Isoform ist die induzierbare NOS (iNOS oder NOS 2), die ein  $\text{Ca}^{++}$  unabhängiges Enzym ist und nach Aktivierung unterschiedlicher Zellen durch Endotoxin oder andere Stoffe induziert wird.

10

15

NOS-Inhibitoren und insbesondere spezifische Inhibitoren der NOS 1, NOS 2 oder NOS 3 sind daher zur Therapie unterschiedlicher Erkrankungen geeignet, die durch pathologische Konzentrationen von NO in Zellen hervorgerufen oder verschlimmert werden (Clin. Neuropharmac. 18, 1995 Seite 482).

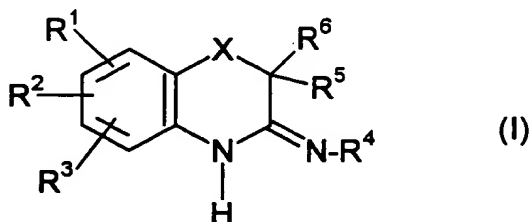
20

Als NOS-Inhibitoren sind unterschiedliche Verbindungen bekannt. Beispielsweise werden cyclische Amidinderivate in WO 96/14844 beschrieben. Aus keiner Publikation ist jedoch bekannt, daß Benzoxazine oder Benzothiazine Stickstoffmonoxid Synthasen inhibieren.

25

Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäß substituierten Heterocyclen besonders vorteilhaft als Arzneimittel eingesetzt werden können.

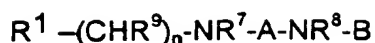
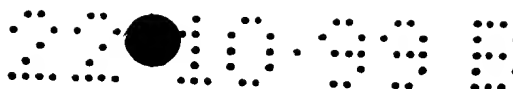
Die Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I, deren tautomere und isomere Formen und Salze



30

worin

X O,  $\text{SO}_m$  oder Se,



$R^2$  Wasserstoff ist oder

5

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam mit zwei benachbarten Kohlenstoffatomen einen 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen Ring bilden, der monocyclisch oder bicyclisch, gesättigt oder

10

ungesättigt ist und bei dem 1 oder 2  $CH_2$ -Gruppen durch Sauerstoff oder Carbonyl ersetzt sein können und der mit  $-(CHR^9)_n - NR^7 - A - NR^8 - B$  substituiert ist und mit  $C_{1-4}$ -Alkyl substituiert sein kann,

15

$R^3$  Wasserstoff, Halogen,  $NO_2$ , Cyano,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-S-R^9$ ,  $-O-R^9$ ,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $-NR^9 - C(=NR^{10}) - R^{11}$ ,  $-NH-CS-NR^{12}R^{13}$ ,  $NH-CO-NR^{12}R^{13}$ ,  $-SO_2NR^{12}R^{13}$ ,  $-CO-NR^{12}R^{13}$ ,  $-CO-R^{14}$ ,  $NR^{15}R^{16}$ ,  $C_{6-10}$ Aryl, das gegebenenfalls mit Halogen, Cyano,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $-S-R^9$  oder  $-O-R^9$  substituiert ist,

20

$C_{1-6}$ -Alkyl, das gegebenenfalls mit Halogen,  $-OR^9$ ,  $-SR^9$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ ,  $=NR^{12}$ ,  $=NOC_{1-6}$ -Alkyl,  $=N-NHAr^{11}$ , Phenyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert ist,

25

$C_{2-6}$ -Alkenyl, das gegebenenfalls mit Halogen,  $CONH_2$ ,  $C \equiv N$  oder Phenyl substituiert ist,

30

$C_{2-6}$ -Alkynyl, das gegebenenfalls mit Halogen,  $CONH_2$ ,  $C \equiv N$  oder Phenyl substituiert ist,

35

$R^4$  Wasserstoff oder Acyl,

$R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Phenyl,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{2-6}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-6}$ -Alkynylreste, die jeweils substituiert sein können mit Halogen, OH,  $O-C_{1-6}$ -Alkyl, SH,  $S-C_{1-6}$ -Alkyl,  $NR^{15}R^{16}$ , 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 – 3 N-, O- oder S-Atomen, Phenyl oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,

$R^7$  Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, das mit Phenyl substituiert sein kann,  $COOC_{1-6}$ -Alkyl oder  $CO-C_{1-6}$ -Alkyl,

$R^8$  Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, das mit Phenyl substituiert sein kann,  $COOC_{1-6}$ -alkyl oder  $COC_{1-6}$ -Alkyl,

5 A geradkettiges oder verzweigtes  $C_{1-6}$ -Alkylen oder  $-(CH_2)_p-Q-(CH_2)_q-$ ,

B Wasserstoff oder  $-(CH_2)_p-U$ ,

10 Q  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Indanyl, 5-, 6- oder 7-gliedriges Heterocycloalkyl mit 1-2 N-, O- oder S-Atomen,  $C_{6-10}$ -Aryl oder 5- oder 6- gliedriges Heteroaryl mit 1 – 3 N-, O- oder S-Atomen, das mit Benzol anelliert sein kann,

15 U Wasserstoff,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Indanyl,  $C_{7-10}$ -Bicycloalkyl,  $C_{6-10}$ -Aryl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 – 3 N-, O- oder S-Atomen, das mit Benzol anelliert sein kann, wobei der Aryl- und Heteroarylrest substituiert sein kann mit Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $N(C_{1-4}-Alkyl)_2$ , Cyano,  $CONH_2$ ,  $-O-CH_2-O-$ ,  $-O-(CH_2)_2-O-$ ,  $SO_2NH_2$ , OH, Phenoxy oder  $COOC_{1-4}$ -Alkyl,

20 oder

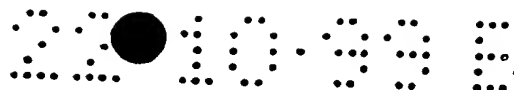
25  $R^8$  und B gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5 – 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und mit  $C_{1-4}$ -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Benzoyl substituiert sein kann oder einen ungesättigten 5-gliedrigen Heterocyclus bilden, der 1 – 3 N-Atome enthalten und mit Phenyl  $C_{1-4}$ -Alkyl oder Halogen substituiert sein kann, oder

30  $R^7$  und  $-(CH_2)_p-Q$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5 – 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bildet, der ein weiteres Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom enthalten kann oder einen ungesättigten 5-gliedrigen Heterocyclus bildet, der 1 – 3 N-Atome enthalten kann,

m 0, 1 oder 2,

35 n 1 bis 6,

p und q 0 bis 6 bedeuten,



-4-

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl,

R<sup>11</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, -NH<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>3</sub>, -NH-CN, gegebenenfalls mit Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub> substituiertes C<sub>6-10</sub>-Aryl oder gegebenenfalls mit Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder CF<sub>3</sub> substituiertes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 4 Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatomen,

R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiertes Phenyl, gegebenenfalls mit Halogen oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiertes Benzyl oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl,

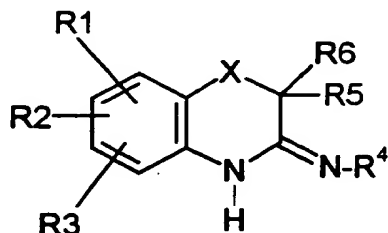
R<sup>14</sup> Wasserstoff, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, Phenyl, gegebenenfalls mit CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Hydroxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Halogen, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> oder Phenyl substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder gegebenenfalls mit Phenyl, Cyano, CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> oder CO<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiertes C<sub>2-6</sub>-Alkenyl,

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Phenyl oder Benzyl oder

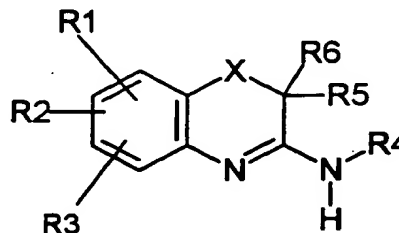
R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden, der ein weiteres Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten und substituiert sein kann mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Benzoyl

bedeuten.

Die Verbindungen der Formel können als Tautomere, Stereoisomere oder geometrische Isomere vorliegen. Die Erfindung umfaßt auch alle möglichen Isomeren wie E- und Z-Isomere, S- und R-Enantiomere, Diastereomere, Razemate und Gemische derselben einschließlich der tautomeren Verbindungen der Formel Ia und Ib



Ia



Ib

Die physiologisch verträglichen Salze können mit anorganischen und organischen Säuren gebildet werden wie beispielsweise Oxalsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Essigsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Phosphorsäure, HCl, HBr, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure,

5    Methansulfonsäure u.a.

Zur Salzbildung von Säuregruppen sind auch die anorganischen oder organischen Basen geeignet, die zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind wie beispielsweise Alkalihydroxide, wie Natrium- und

---

10    Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglucamin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin usw.

Alkyl bedeutet jeweils eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe wie z.B.

15    Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, n-Pentyl, sek. Pentyl, tert. Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl., sek. Hexyl, Heptyl, Octyl.

Alkenyl- und Alkynyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, 2-Propenyl, 1-

20    Propenyl, 2-Butenyl, 1-Butenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1-Methyl-1-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 3-Methyl-2-propenyl, Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl.

Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen. Als Bicyclus seien beispielsweise Bicycloheptan und Bicyclooctan genannt.

25

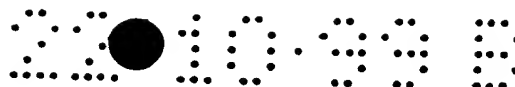
Halogen bedeutet jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

30    Unter Aryl ist jeweils Naphthyl oder Phenyl zu verstehen, das ein- bis dreifach gleich oder verschieden substituiert sein kann.

Als Heteroarylreste, die über das Heteroatom oder ein Kohlenstoffatom gebunden sein können, seien beispielsweise die folgenden 5- und 6-

35    Ringheteroaromaten genannt:

Imidazol, Indol, Isooxazol, Isothiazol, Furan, Oxadiazol, Oxazol, Pyrazin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyridin, Pyrazol, Pyrrol, Tetrazol, Thiazol, Triazol,



-6-

Thiophen, Thiadiazol, Benzimidazol, Benzofuran, Benzoxazol, Isochinolin, Chinolin. Als Heteroarylrest ist auch 2- $C_{1-6}$ -Alkyl-3-amino-1,4-benzoxazin und 2- $C_{1-6}$ -Alkyl-3-heto-1,4-benzoxazin geeignet.

- 5 Als bevorzugte Ausführungsform für  $R^{11}$  in der Bedeutung Heteroaryl ist Thienyl zu betrachten.

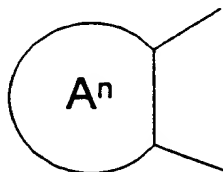
- 10 Als gesättigte Heterocyclen seien beispielsweise Piperidin, Pyrrolidin, Morpholin, Thiomorpholin, Hexahydroazepin und Piperazin genannt. Der Heterocyclus kann 1 - 3-fach substituiert sein mit  $C_{1-4}$ -Alkyl oder einem gegebenenfalls mit Halogen substituierten Phenyl-, Benzyl- oder Benzoylrest. Beispielsweise seien genannt: N-Methyl-piperazin, 2,6-Dimethylmorpholin, Phenylpiperazin oder 4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin.

- 15 Bilden  $-NR^8B$  oder  $-NR^7-(CH_2)_p-Q$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen ungesättigten Heterocyclus, so seien beispielsweise Imidazol, Pyrrol, Pyrazol oder Triazol genannt.

- 20 Für die Substituenten  $R^5$  und  $R^6$  in Position 2 des Oxazins oder Thiazins ist einfache Substitution bevorzugt, wobei der Substituent insbesondere  $C_{1-6}$ -Alkyl bedeutet.

- Der Substituent Q kann an beliebiger Stelle über ein C-Atom oder gegebenenfalls über ein N-Atom verknüpft sein.

- 25 Bilden  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam mit zwei benachbarten Kohlenstoffatomen einen Ring, so kann dieser in Position 5, 6 oder 6, 7 oder 7, 8 des Benzoxazins bzw. Benzothiazins stehen und hat die Formel



30

worin

- 35  $A^n$  einen gesättigten oder ungesättigten  $C_{3-8}$ -Alkylenrest bedeutet, der 1 bis 2-fach mit  $-NR^7-A-NR^8B$  und gegebenenfalls 1 - 2-fach mit  $C_{1-4}$ -Alkyl substituiert ist und bei dem 1 oder 2  $CH_2$ -Gruppen durch Sauerstoff, Carbonyl oder dessen



Derivat ersetzt sein können, oder wobei der Alkylrest einen ankondensierten Benzolrest enthalten kann wie beispielsweise Indan oder als Bicyclus vorliegen kann wie beispielsweise Bicycloheptan.

- 5 Als Carbonylderivate sind beispielsweise  $=\text{NOH}$ ,  $=\text{N}-\text{OC}_{1-6}\text{-Alkyl}$ ,  $=\text{NH}-\text{NH}_2$ ,  $=\text{N}-\text{NH}-\text{Phenyl}$  geeignet. Vorzugsweise sind 2 benachbarte Kohlenstoffatome des Aromaten mit  $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ en zu einem 3-8 gliedrigen, insbesondere  $\text{C}_{3-4}\text{-Alkyl}$ en zu einem 5-6 gliedrigen ungesättigten Ring verknüpft, der in beliebiger Position substituiert sein kann.

10

Der Acylrest  $\text{R}^4$  leitet sich von geradkettigen oder verzweigten aliphatischen Carbonsäuren ab wie beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Trimethylelessigsäure oder Capronsäure oder von bekannten Benzolsulfonsäuren, die mit Halogen oder  $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$  substituiert sein können, sowie  $\text{C}_{1-4}\text{-Alkylsulfonsäuren}$  wie beispielsweise Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure.

15

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die durch die Wirkung von Stickstoffmonoxid in pathologischen Konzentrationen hervorgerufen werden. Dazu zählen neurodegenerative Erkrankungen, inflammatorische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Beispielsweise seien genannt:

20

25

Cerebrale Ischaemie, Hypoxie und andere neurodegenerative Erkrankungen, die mit Entzündungen in Verbindung gebracht werden wie Multiple Sklerose, Amyotrophe Lateralsklerose und vergleichbare sklerotische Erkrankungen, Morbus Parkinson, Huntington's Disease, Korksakoff's Disease, Epilepsie, Erbrechen, Schlafstörungen, Schizophrenie, Depression, Stress, Migräne, Hypoglykämie, Demenz wie z.B. Alzheimersche Krankheit, HIV-Demenz und Presenile Demenz.

30

Ferner eignen sie sich zur Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislauf Systems und zur Behandlung autoimmuner und/oder inflammatorischer Erkrankungen wie Hypotension, ARDS (adult respiratory distress syndrome), Sepsis oder Septischer Schock, Rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, von insulinabhängiger Diabetes Mellitus (IDDM), entzündlicher Erkrankung des

35





Beckens /Darms (bowel disease), von Meningitis, Glomerulonephritis, akute und chronische Lebererkrankungen, Erkrankungen durch Abstoßung (beispielsweise allogene Herz-, Nieren- oder Lebertransplantationen) oder entzündlichen Hautkrankheiten wie Psoriasis und andere.

- 5 Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen sehr gut zur Inhibition der neuronalen NOS.

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem  
10 Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffe enthält. Die Applikation kann oral oder sublingual als Feststoff in Form von Kapseln oder Tabletten oder als Flüssigkeit in Form von Lösungen, Suspensionen, Elixieren, Aerosolen oder Emulsionen oder rektal in  
15 Form von Suppositorien oder in Form von gegebenenfalls auch subcutan intramuskulär oder intravenös anwendbaren Injektionslösungen oder topisch oder intrathekal erfolgen. Als Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung sind die dem Fachmann bekannten inerten organischen und anorganischen Trägermaterialien geeignet wie z.B. Wasser, Gelantine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk,  
20 pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. Gegebenenfalls können darüber hinaus Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel, Emulgatoren oder Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer enthalten sein.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder  
25 Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch  
30 Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

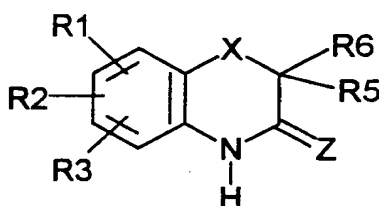
Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in  
35 flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 1-2000 mg, vorzugsweise 20-500 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

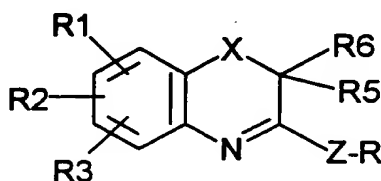
Die NOS-inhibitorische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträglicher Salze kann nach den Methoden von Bredt und Snyder in Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1989) 86, 9030-9033 bestimmt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt dadurch, daß man

eine Verbindung der Formel II oder deren Salz



IIa oder



IIb

worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und X die obige Bedeutung haben, Z Sauerstoff oder Schwefel ist und R C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, mit Ammoniak oder primären Aminen



umsetzt, wobei vorhandene Aminogruppen gegebenenfalls intermediär geschützt sind, und gewünschtenfalls anschließend acyliert, die Isomeren trennt oder die Salze bildet.

- 5 Die Umsetzung mit Ammoniak gelingt unter Druck in Autoklaven bei Ammoniaküberschuß bei tiefen Temperaturen (- 78 °C) oder durch Rühren in mit Ammoniak gesättigten Methanol bei Raumtemperatur. Bevorzugt werden Thiolactame umgesetzt. Wird mit Aminen umgesetzt, so stellt man aus dem Lactam oder Thiolactam zunächst den Iminether oder Iminoethioether als  
10 Zwischenverbindung dar (z.B. mit Methyljodid oder Methylsulfat) und setzt diesen mit oder ohne Isolierung der Zwischenverbindung mit den entsprechenden Aminen oder deren Salzen um.

- Als Aminoschutzgruppen sind beispielsweise Carbamate wie tert.  
15 Butoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl oder Acetyl geeignet.

- An den Vorstufen werden gewünschtenfalls Sulfide oxidiert, Ester verseift, Säuren verestert, Hydroxygruppen verethert oder acyliert, Amine acyliert, alkyliert, diazotiert, halogeniert, NO<sub>2</sub> eingeführt oder reduziert, mit Isocyanaten  
20 oder Isothiocyanaten umgesetzt, die Isomeren getrennt oder die Salze gebildet.

- Die Verseifung einer Estergruppe kann basisch oder sauer erfolgen, indem man bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches in Gegenwart von Alkalihydroxiden in Ethanol oder  
25 anderen Alkoholen oder mittels Säuren wie z.B. Salzsäure hydrolysiert und ggf. Salze der Aminobenzoxazine oder -thiazine weiterverarbeitet.

- Die Veresterung der Carbonsäure geschieht in an sich bekannter Weise mit Diazomethan oder dem entsprechenden Alkohol in Säure oder in Gegenwart  
30 eines aktivierten Säurederivats. Als aktivierte Säurederivate kommen zum Beispiel Säurechlorid, -imidazolid oder -anhydrid in Frage.

- Die Reduktion einer Estergruppe zum Alkohol erfolgt in an sich bekannter Weise mit DiBAH in geeignetem Lösungsmittel bei tiefen Temperaturen. Die  
35 reduktive Aminierung eines Ketons oder eines Benzaldehyds mit Amin unter Zugabe eines Borhydrides gibt benzyliche Amine. Mit passend gewählten Diaminen erhält man nach Zugabe von gleichen oder verschiedenen Aldehyden symmetrische oder unsymmetrische Aminoverbindungen.



Zusätzlich kann durch elektrophile aromatische Substitution eine Nitrogruppe oder Halogen, insbesondere Brom, eingeführt werden. Dabei entstehende Gemische können in üblicher Weise, auch mittels HPLC, getrennt werden.

- 5 Wenn ein Nitril vorliegt, kann dieses nach bekannten Verfahren verseift werden oder in das entsprechende Amin, Tetrazol oder Amidoxim überführt werden oder es wird durch Angriff von substituierten Anilinen oder Aminen zu einem substituierten Amidin.

- 10 Die Friedel-Crafts Acylierung wird bei Lactamen vom Typ IIa erfolgreich angewandt, und anschliessend kann selektiv das Lactam in das Thiolactam überführt oder das Acylierungsprodukt reduktiv aminiert werden.

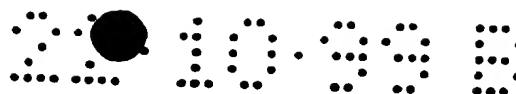
- 15 Die Reduktion der Nitrogruppe oder ggf. der Cyanogruppe zur Aminogruppe erfolgt katalytisch in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur unter Wasserstoffdruck. Als Katalysatoren sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin gegebenenfalls in Gegenwart von Bariumsulfat oder auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff  
20 werden. Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride eventuell in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Es kann vorteilhaft sein, vor der Reduktion die Estergruppe wie in Formel V einzuführen. Für Nitrogruppen bewährt hat sich die Reduktion mit Zink oder Eisen in Essigsäure.

- 25 Wird eine einfache oder mehrfache Alkylierung einer Aminogruppe oder einer CH-aciden Kohlenstoffposition gewünscht, so kann nach üblichen Methoden beispielsweise mit Alkylhalogeniden alkyliert werden. Gegebenenfalls ist Schutz der Lactamgruppe als Anion durch ein 2. Equivalent Base oder durch eine  
30 passende Schutzgruppe erforderlich.

Die Acylierung der Aminogruppe erfolgt in üblicher Weise beispielsweise mit einem Säurehalogenid oder Säureanhydrid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base.

35

Die Einführung der Halogene Chlor, Brom oder Jod über die Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man die mit Nitriten intermediär gebildete Diazoniumsalze mit Cu(I)chlorid oder Cu(I)bromid in



Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure umgesetzt oder mit Kaliumjodid umgesetzt.

- 5 Benzylalkohole lassen sich wie üblich mit Methansulfonylchlorid in die entsprechenden Benzylhalogenide überführen.

- 10 Die Einführung einer  $\text{NO}_2$ -Gruppe gelingt durch eine Reihe von bekannten Nitrierungsmethoden. Beispielsweise kann mit Nitraten oder mit Nitroniumtetrafluoroborat in inerten Lösungsmitteln wie halogenierten Kohlenwasserstoffen oder in Sulfolan oder Eisessig nitriert werden. Möglich ist auch die Einführung z.B. durch Nitriersäure in Wasser oder konz. Schwefelsäure als Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  und  $30\text{ }^\circ\text{C}$ .

- 15 Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden. Die Enantiomeren können auch durch Chromatographie an chiralen Phasen sowie durch stereoselektive Synthese erhalten werden.

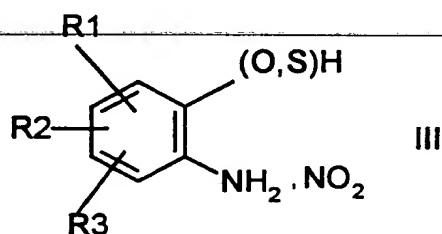
- 20 Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I – gegebenenfalls auch mit geschützten Aminogruppen - mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

- 25 Nucleophile Substitution von Benzylhalogeniden mit sekundären Aminen liefert die korrespondierenden Benzylamine.

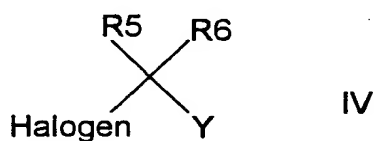
- 30 Thiolactame der Formel IIa ( $Z = \text{S}$ ) erhält man beispielsweise aus Lactamen mit Phosphorpentasulfid ( $\text{P}_4\text{S}_{10}$ ) oder Lawessons Reagenz (2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiaphosphetan-2,4-disulfid) in geeigneten Lösungsmitteln und Verbindungen der Formel IIb können beispielsweise durch Umsetzung mit Meerwein-Reagenz (Trimethyloxoniumtetrafluoroborat) erhalten werden.
- 35

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt und käuflich oder analog zu bekannten Verbindungen oder nach hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

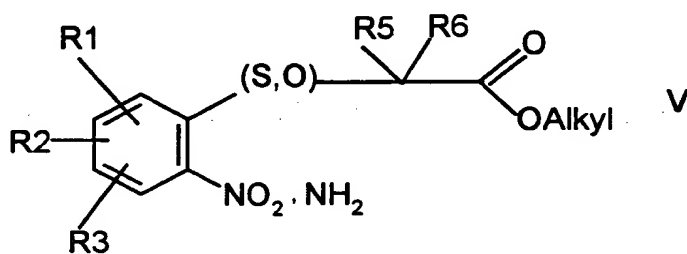
- 5 Die Herstellung der Verbindungen der Formel IIa kann beispielsweise dadurch erfolgen, daß man eine Verbindung der Formel III



- 10 worin R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> die obige Bedeutung haben mit einer Verbindung der Formel IV



- 15 worin R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die obige Bedeutung haben und Y eine reaktive Carboxylgruppe ist wie Säurehalogenid, Nitril, Carbonsäureester umsetzt und gegebenenfalls reduktiv cyclisiert oder dadurch, daß man eine Verbindung der Formel V



- 20 reduktiv cyclisiert.

Aromatische Thiole vom Typ III erhält man unter anderem wie in Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 2888 und der dort genannten Literatur beschrieben durch

- 25 Umlagerung der entsprechenden Dimethylaminothiocarbamate.

Die Einführung der Substituenten  $R^1 - R^3$  kann auf der Stufe der Verbindungen der Formel III oder II erfolgen.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel II kann der Aldehyd oder das Keton des entsprechenden 1,4-Benzoxazin-3-ons bzw. 1,4-Benzothiazin-3-ons reaktiv aminiert werden. Dies gelingt auch zweifach mit passend gewählten Diaminen. Diamine lassen sich auch umsetzen mit dem Aldehyd des 1,4-Benzoxazin-3-ons sowie gleichzeitig mit passend gewählten anderen Aldehyden. Wird die Einführung eines Heteroarylrestes Y gewünscht, so kann das entsprechende Halogenderivat nucleophil substituiert werden. Ist eine primäre oder sekundäre Aminogruppe vorhanden, so kann es vorteilhaft sein, diese intermediär zu schützen, beispielsweise durch Einführung einer tert. Butoxycarbonylgruppe, die nach der Amidin-Bildung in üblicher Weise abgespalten wird.

Neue Verbindungen wurden durch eine oder mehrere der folgenden Methoden charakterisiert: Schmelzpunkt, Massenspektroskopie, Infrarotspektroskopie, Nuklear-magnetische Resonanzspektroskopie (NMR). NMR Spektren wurden mit einem Bruker 300 MHz Gerät gemessen, die (deutierten) Lösemittel werden jeweils angegeben und wie folgt abgekürzt:  $CDCl_3$  (Chloroform), DMSO (Dimethylsulfoxid). Verschiebungen sind in  $\delta$  und ppm angegeben. Es bedeuten: m (Multiplett, mehrere Signale), s (Singulett), d (Dublett), dd (Doppeldublett usw.), tr (Triplett), q (Quartett), H (Wasserstoffprotonen), J (Kopplungskonstante). Ferner bedeuten: THF (Tetrahydrofuran), DMF (N,N-Dimethylformamid), MeOH (Methanol), EE (Ethylacetat) ml (Milliliter), RT (Raumtemperatur). Alle Lösemittel sind p.A. Qualität, wenn nicht anders vermerkt. Alle Reaktionen werden unter Schutzgas ausgeführt, es sei denn es handelt sich um wässrige Lösungen.

Nachfolgend wird die Darstellung einiger Vorstufen, Zwischenprodukte und Produkte exemplarisch beschrieben.

#### Ausgangsverbindungen

##### A1

Die Synthese von 6-Formyl-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on wird in DE-198 26 232.9 beschrieben, ebenso die von 6-Formyl-2-ethyl-1,4-benzoxazin-3-on und 6-Formyl-2-propyl-1,4-benzoxazin-3-on.

6-((3-Aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on und 6-(meta-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methylaminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on

In einer Mischung von 4 ml Methanol und 2 ml THF werden 382 mg 6-Formyl-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on gelöst und mit 136 mg 3-(Aminomethyl)-benzylamin versetzt. Man rührt 30 Minuten bei RT und gibt dann 101 mg Kaliumborhydrid hinzu. Nach 12 Stunden bei RT wird auf Wasser gegossen, 3 mal extrahiert mit Ethylacetat und die organische Phase mit Sole gewaschen. Man trocknet mit Magnesiumsulfat und engt ein. Man erhält 455 mg Rohprodukt, das mit einer Schutzgruppe versehen und dann in einzelne Verbindungen durch Chromatographie aufgetrennt wird.

Auf die gleiche Weise werden hergestellt:

6-((4-Aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on und 6-(para-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methylaminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on

Aus 1,3-Cyclohexyl-bis-methylamin:

6-((3-Aminomethyl-cyclohex-1-yl)-methylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on und 6-(3-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methylaminomethyl)-cyclohex-1-ylmethylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on

Aus Diaminen:

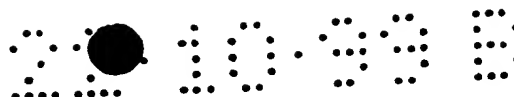
6-((omega-Aminobutylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
6-((omega-Aminopentylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
6-((omega-Aminohexylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on

## A2

6-((3-[4-Nitrobenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on

In einer Mischung von 10 ml Methanol und 5 ml THF werden 573 mg 6-Formyl-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on gelöst und mit 0,382 ml 3-(Aminomethyl)-benzylamin sowie 438 mg p-Nitrobenzaldehyd versetzt. Man rührt 1 Stunde bei RT und gibt dann 173 mg Kaliumborhydrid hinzu. Nach 4 Stunden bei RT wird auf Wasser gegossen, 3 mal extrahiert mit Ethylacetat und die organische Phase mit Sole gewaschen. Man trocknet mit Magnesiumsulfat und engt ein. Man erhält 1,18 g Rohprodukt, das mit einer Schutzgruppe versehen wird.





Auf die gleiche Weise werden hergestellt:

6-((3-[2-Methylbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on

5 6-((3-[2,4-Dichlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on

6-((3-[3-Chlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on

6-((3-[3,4-Dichlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on

10 6-((3-Benzylaminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on

## B

15 6-((3-[*tert.*-Butyloxycarbonyl]aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on 1 und  
6-(meta-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on 2

20 Die Produkte erhält man durch Umsetzung der Mischung von 440 mg 6-((3-Aminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on und 6-(meta-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methylaminomethyl)-benzylaminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on in 15 ml Dichlormethan unter Zugabe von 0,38 ml Triethylamin und 476 mg Di-*tertiär*-butyldicarbonat. Nach 12 Stunden bei RT wird  
 25 verdünnt mit Dichlormethan, gewaschen mit Natriumhydrogencarbonat und danach mit Sole. Man trocknet die org. Phase und engt ein. Nach Säulenchromatographie mit Hexan / Ethylacetat resultieren 160 mg 1 sowie 257 mg 2.

1

30 [1H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,27 m 1H, 6,5 bis 7,18 m 7H, 5 breit 1H, 4,62 q 1H, 4,2 bis 4,4 m breit 5H, 1,58 d 3H, 1,50 s 9H 1,48 s 9H.

MS (ei) 511 m/z M<sup>+</sup>.

2

[1H]-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,1 bis 7,3 m breit und 6,6 bis 6,9 m zusammen 10H, 4,63 q 2H, 4,3 bis 4,4 m breit 8H, 1,6 d 6H, 1,50 s 18H.

35 MS (ei) 630, 586, 574, 529 m/z Fragmente.

Auf die gleiche Weise werden hergestellt:

6-((4-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on und  
6-(para-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-  
 5 on

6-((3-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl-cyclohex-1-yl)-methyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on und  
6-(3-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-cyclohex-1-ylmethyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-  
 10 benzoxazin-3-on

6-((omega-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminobutyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
 15 6-((omega-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminopentyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
6-((omega-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminohexyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
6-((3-[4-Nitrobenzyl]-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
 20 6-((3-[2-Methylbenzyl]-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
6-((3-[2,4-Dichlorbenzyl]-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
 25 6-((3-[3-Chlorbenzyl]-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
6-((3-[3,4-Dichlorbenzyl]-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
6-((3-Benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on  
 30 aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on

### C

6-((3-[*tert.*-Butyloxycarbonyl]-aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion  
 35

Zu 150 mg 6-((3-[*tert.*-Butyloxycarbonyl]-aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-on in 12 ml Dimethoxyethan gibt man bei RT 192 mg Lawessons Reagenz und rührt 3 Stunden

nach. Nach einengen und Säulenchromatographie mit Hexan / Ethylacetat 4:1 resultieren 140 mg Produkt. Die Ausbeute ist 90%.

MS (ei) 527(M+) 471, 454, 427, 415, 370, 338 m/z Fragmente.

- 5 Auf die gleiche Weise werden hergestellt:

6-(meta-(N-[3-Thio-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion [MS (Cl-NH<sub>3</sub>) 719 (M+H) Ausbeute 45%] bei 3 Äquivalenten Lawessons

- 10 Reagenz zusammen mit

6-(meta-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion

Ausbeute 14% .

15

6-((4-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion

20

6-(para-(N-[3-Thio-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion

46% Ausbeute zusammen mit

6-(para-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion

25

6-((3-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl-cyclohex-1-yl)-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion

30

6-(3-(N-[3-Thio-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-cyclohex-1-ylmethyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion

35

6-((omega-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminobutyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion

6-((omega-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminopentyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion

6-((omega-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-amino)hexyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion

6-((3-[4-Nitrobenzyl]- (*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion

5 6-((3-[2-Methylbenzyl]- (*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion

6-((3-[2,4-Dichlorbenzyl]- (*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion

10 6-((3-[3-Chlorbenzyl]- (*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion

6-((3-[3,4-Dichlorbenzyl]- (*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion

6-((3-Benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion

15

#### Beispiel 1

20 6-((3-[*tert.*-Butyloxycarbonyl]-aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin

Man rührt 140 mg 6-((3-[*tert.*-Butyloxycarbonyl]-aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-2-methyl-1,4-benzoxazin-3-thion in 50 ml ges.

Ammoniaklösung in Methanol (kommerziell erhältlich). Nach 1 Tag bei

25 Raumtemperatur erhält man das Rohprodukt nach einengen. Säulenchromatografie mit Essigester reinigt das Produkt. Es resultieren 75% Ausbeute.

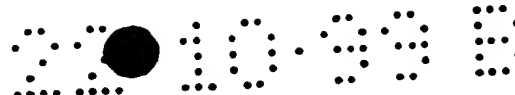
[<sup>1</sup>H]-NMR (DMSO): 7,30 dd 2H, 7,14 dd 2H, 7,08 d 1H, 6,6 bis 6,75 m 4H inclusive Amidin NH, 4,62 q 1H, 4,35 s breit 2H, 4,22 s breit 2H, 4,15 s breit 2H, 1,42 s 9H, 1,40 s 9H, 1,28 d 3H.

30 MS (ei): 510 m/z (M<sup>+</sup>).

Auf die gleiche Weise werden hergestellt:

35 6-(meta-(N-[3-Amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(*tert.*-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin

95% Ausbeute.



-20-

[1H]-NMR (DMSO): 7,30 dd 1H, 7,10 m 3H, 6,6 bis 6,75 m 10H inclusive Amidin NH,  
4,64 q 2H, 4,30 s breit 4H, 4,21 s breit 4H, 1,42 s 18H, 1,29 d 6H.  
MS (CI-NH<sub>3</sub>) 685 m/z (M+1)

- 5 6-(meta-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin

90% Ausbeute

MS (CI-NH<sub>3</sub>) 686 m/z (M+1)

10

6-((4-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin

15

6-(para-(N-[3-Amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin

92%, [1H]-NMR (DMSO): 7,17 s 2H, 6,6 bis 6,75 m 8H, 4,64 q 2H, 4,30 s breit 4H, 4,21 s breit 4H, 1,41 s 18H, 1,28 d 6H.

MS (CI-Thioglycerin) 685 m/z (M+1)

20

6-(para-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin

25

6-((3-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl-cyclohex-1-yl)-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin

MS (CI-Thioglycerin) 517 m/z (M+1)

30

6-(3-(N-[3-Amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-cyclohex-1-ylmethyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin

35

6-((omega-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminobutyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin

6-((omega-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminopentyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin

6-((omega-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminohexyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin

- 6-((3-[4-Nitrobenzyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin  
 6-((3-[2-Methylbenzyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin  
 5 6-((3-[2,4-Dichlorbenzyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin  
 6-((3-[3-Chlorbenzyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin  
 6-((3-[3,4-Dichlorbenzyl]- (tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin  
 10 6-((3-Benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-benzyl(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin

## Beispiel 2

15

6-((3-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin  
Trihydrochlorid

- 95 mg von 6-((3-[tert.-Butyloxycarbonyl]-aminomethyl)-benzyl-(tert.-butyloxycarbonyl)-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin werden in 3 ml  
 20 Dioxan mit 2 ml 4 n Salzsäure (Lösung in Dioxan) gerührt. Nach 12 Stunden wird mit etwas Ethylacetat verdünnt, die Kristalle abgesaugt, mit wenig Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 66 mg Produkt (92% Ausbeute).  
 [1H]-NMR (DMSO): 9,9 breit, 9,5 breit, 8,5 breit s, 7,37 bis 7,70 m 6 H, 7,11 d 1H, 5,36 q 1H, 4,15 breit 2H, 4,14 breit 2H, 4,04 breit 2H, 1,50 d 3H.

25

Auf die gleiche Weise werden hergestellt:

- 6-(meta-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid  
 30 Ausbeute 99%  
 [1H]-NMR (DMSO): 9,9 breit, 9,7 breit, 7,0 bis 7,75 m 10H, 5,33 q 1H, 4,70 q 1H, 4,15 breit 4H, 4,1 m 4H 1,50 d 3H, 1,44 d 3H.  
6-(meta-(N-[3-Amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid (HCl Gehalt nicht  
 35 bestimmt)  
 Ausbeute 87%.  
 [1H]-NMR (DMSO): 9,9 breit, 9,5 breit, 7,38 dd 2H, 7,5 m 3H, 7,65 dd 2H, 7,75 s 1H, 7,11 d 2H, 5,33 q 2H, 4,15 breit 8H, 1,50 d 6H.

6-((4-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin  
Trihydrochlorid

6-(para-(N-[3-Amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzyl-  
aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid (HCl Gehalt nicht

5 bestimmt)

[1H]-NMR (DMSO): 9,9 breit, 9,5 breit, 7,64 s 4H, 7,48 dd 2H, 7,35 dd 2H, 7,12 d 2H, 5,33 q 2H, 4,19 breit 4H, 4,11 breit 4H, 1,50 d 6H.

6-(para-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzyl-  
aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

10 6-((3-aminomethyl-cyclohex-1-yl)-methyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-  
benzoxazin Trihydrochlorid

[1H]-NMR (DMSO): 9,4 breit, 8,1 breit s, 7,5 d 1H, 7,43 d 1H, 7,12 d 1H, 5,34 q 1H, 4,12 breit 2H, 1,2 bis 2,9 m 14H, 1,51 d 3H.

15 6-(3-(N-[3-Amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-cyclohex-1-  
ylmethyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid (HCl Gehalt  
nicht bestimmt)

6-((omega-aminobutyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

6-((omega-aminopentyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin  
Trihydrochlorid

20 Ausbeute 84%

[1H]-NMR (DMSO): 13,2 breit, 10,1 breit, 9,0 breit, 7,48 d 1H, 7,37 d 1H, 7,13 d 1H, 5,34 q 1H, 4,10 breit 2H, 2,7 bis 2,9 m 4H, 0,85 bis 1,78 m 6H, 1,50 d 3H.

6-((omega-aminohexyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

25 6-((3-[4-Nitrobenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-  
benzoxazin Trihydrochlorid

[1H]-NMR (DMSO): 9,9 breit, 8,28 d 2H, 7,92 d 2H, 7,77 s 1H, 7,65 d 2H, 7,5 m 2H, 7,39 m 1H, 7,11 d 1H, 5,34 q 1H, 4,35 breit s 2H, 4,21 s 2H, 4,16 s 4H, 1,51 d 3H.

6-((3-[2-Methylbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-  
benzoxazin Trihydrochlorid

30 6-((3-[2,4-Dichlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-  
benzoxazin Trihydrochlorid

6-((3-[3-Chlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-  
benzoxazin Trihydrochlorid

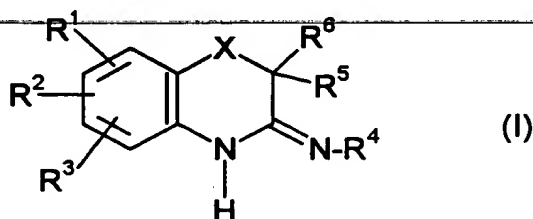
35 6-((3-[3,4-Dichlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-  
benzoxazin Trihydrochlorid

6-((3-Benzylaminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin  
Trihydrochlorid

# Patentansprüche

5

1.) Verbindungen der Formel I, deren tautomere und isomere Formen und Salze



10 worin

X O, SO<sub>m</sub> oder Se,

15

R<sup>1</sup> -(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>-A-NR<sup>8</sup>-B

R<sup>2</sup> Wasserstoff ist oder

20

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam mit zwei benachbarten Kohlenstoffatomen einen 5-, 6-, 7- oder 8-gliedrigen Ring bilden, der monocyclisch oder bicyclisch, gesättigt oder ungesättigt ist und bei dem 1 oder 2 CH<sub>2</sub>-Gruppen durch Sauerstoff oder Carbonyl ersetzt sein können und der mit -(CHR<sup>9</sup>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>-A-NR<sup>8</sup>-B substituiert ist und mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert sein kann,

25

R<sup>3</sup> Wasserstoff, Halogen, NO<sub>2</sub>, Cyano, CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -S-R<sup>9</sup>, -O-R<sup>9</sup>, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, -NR<sup>9</sup>-C(=NR<sup>10</sup>)-R<sup>11</sup>, -NH-CS-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, NH-CO-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -CO-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, -CO-R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, C<sub>6-10</sub>Aryl, das gegebenenfalls mit Halogen, Cyano, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -S-R<sup>9</sup> oder -O-R<sup>9</sup> substituiert ist,

30

5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 4 Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatomen

C<sub>1-6</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls mit Halogen, -OR<sup>9</sup>, -SR<sup>9</sup>, -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, =NR<sup>12</sup>, =NOC<sub>1-6</sub>-Alkyl, =N-NHAryl, Phenyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl substituiert ist,



C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, das gegebenenfalls mit Halogen, CONH<sub>2</sub>, C≡N oder Phenyl substituiert ist,

- 5 C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, das gegebenenfalls mit Halogen, CONH<sub>2</sub>, C≡N oder Phenyl substituiert ist,

---

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Acyl,

- 10 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkynylreste, die jeweils substituiert sein können mit Halogen, OH, O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, SH, S-C<sub>1-6</sub>-Alkyl, NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 – 3 N-, O- oder S-Atomen, Phenyl oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl,

- 15 R<sup>7</sup> Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, das mit Phenyl substituiert sein kann, COOC<sub>1-6</sub>-Alkyl oder CO-C<sub>1-6</sub>-Alkyl,

R<sup>8</sup> Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, das mit Phenyl substituiert sein kann, COOC<sub>1-6</sub>-alkyl oder COC<sub>1-6</sub>-Alkyl,

20

A geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkylen oder  $-(CH_2)_p-Q-(CH_2)_q-$ ,

B Wasserstoff oder  $-(CH_2)_p-U$ ,

- 25 Q C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Indanyl, 5-, 6- oder 7-gliedriges Heterocycloalkyl mit 1-2 N-, O- oder S-Atomen, C<sub>6-10</sub>-Aryl oder 5- oder 6- gliedriges Heteroaryl mit 1 – 3 N-, O- oder S-Atomen, das mit Benzol anelliert sein kann,

- 30 U Wasserstoff, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, Indanyl, C<sub>7-10</sub>-Bicycloalkyl, C<sub>6-10</sub>-Aryl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 – 3 N-, O- oder S-Atomen, das mit Benzol anelliert sein kann, wobei der Aryl- und Heteroarylrest substituiert sein kann mit Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Cyano, CONH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OH, Phenoxy oder COOC<sub>1-4</sub>-Alkyl,

35

oder

$R^8$  und B gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5 – 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und mit  $C_{1-4}$ -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Benzoyl substituiert sein kann oder einen ungesättigten 5-gliedrigen Heterocyclus bilden, der 1 – 3 N-Atome  
5 enthalten und mit Phenyl  $C_{1-4}$ -Alkyl oder Halogen substituiert sein kann, oder

$R^7$  und  $-(CH_2)_p-Q$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5 – 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bildet, der ein weiteres Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom  
10 enthalten kann oder einen ungesättigten 5-gliedrigen Heterocyclus bildet, der 1 – 3 N-Atome enthalten kann,

m 0, 1 oder 2,

n 1 bis 6,

15

p und q 0 bis 6 bedeuten,

$R^9$  und  $R^{10}$  Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl,

20  $R^{11}$   $C_{1-6}$ -Alkyl,  $-NH_2$ ,  $-NH-CH_3$ ,  $-NH-CN$ , gegebenenfalls mit Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $CF_3$  substituiertes  $C_{6-10}$ -Aryl oder gegebenenfalls mit Halogen,  $C_{1-4}$ -Alkyl oder  $CF_3$  substituiertes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1 bis 4 Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatomen,

25  $R^{12}$  und  $R^{13}$  Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen oder  $C_{1-4}$ -Alkyl substituiertes Phenyl, gegebenenfalls mit Halogen oder  $C_{1-4}$ -Alkyl substituiertes Benzyl oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,

30  $R^{14}$  Wasserstoff, Hydroxy,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, Phenyl, gegebenenfalls mit  $CO_2H$ ,  $CO_2C_{1-6}$ -Alkyl, Hydroxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Halogen,  $NR^{15}R^{16}$ ,  $CONR^{12}R^{13}$  oder Phenyl substituiertes  $C_{1-6}$ -Alkyl oder gegebenenfalls mit Phenyl, Cyano,  $CONR^{12}R^{13}$  oder  $CO_2C_{1-4}$ -Alkyl substituiertes  $C_{2-6}$ -Alkenyl,

$R^{15}$  und  $R^{16}$  Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Phenyl oder Benzyl oder

35

$R^{15}$ ,  $R^{16}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden, der ein weiteres Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten und substituiert sein kann mit  $C_{1-4}$ -Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Benzoyl

bedeuten.

5

2.)

Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin A geradkettiges oder verzweigtes

C<sub>1-6</sub>-Alkylen oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Q-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- und p und q 1-4 bedeuten.

10

3.)

6-((3-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin  
Trihydrochlorid

6-(meta-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzyl-  
aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

15

6-(meta-(N-[3-Amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzyl-  
aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

6-((4-aminomethyl)-benzyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin  
Trihydrochlorid

6-(para-(N-[3-Amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzyl-  
aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

20

6-(para-(N-[3-Keto-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-benzyl-  
aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

6-((3-aminomethyl-cyclohex-1-yl)-methyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-  
benzoxazin Trihydrochlorid

25

6-(3-(N-[3-Amino-2-methyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-methyl-aminomethyl)-cyclohex-1-  
ylmethyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

6-((omega-aminobutyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

6-((omega-aminopentyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin  
Trihydrochlorid

6-((omega-aminohexyl-aminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

30

6-((3-[4-Nitrobenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-  
benzoxazin Trihydrochlorid

6-((3-[2-Methylbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-  
benzoxazin Trihydrochlorid

6-((3-[2,4-Dichlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-  
benzoxazin Trihydrochlorid

35

6-((3-[3-Chlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-  
benzoxazin Trihydrochlorid

6-((3-[3,4-Dichlorbenzyl]-aminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

6-((3-Benzylaminomethyl)-benzylaminomethyl)-3-amino-2-methyl-1,4-benzoxazin Trihydrochlorid

5 gemäß Anspruch 1.

4.)

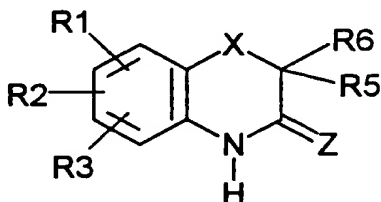
Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1-3 und einen oder mehrere pharmazeutisch übliche Träger- oder Hilfsstoffe.

10 5.)

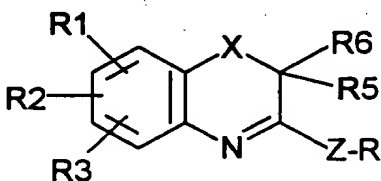
Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1-3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Erkrankung, die durch NOS ausgelöst wird.

6.)

15 Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II oder deren Salz



IIa oder



IIb

worin

25

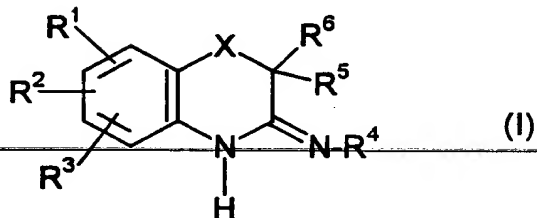
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und X die obige Bedeutung haben, Z Sauerstoff oder Schwefel ist und R C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, mit Ammoniak oder primären Aminen

umsetzt, wobei vorhandene Aminogruppen gegebenenfalls intermediär geschützt sind, und gewünschtenfalls anschließend acyliert, die Isomeren trennt oder die Salze bildet.

---

### Zusammenfassung

Es werden Verbindungen der Formel I, deren tautomere und isomere Formen und Salze



5

, sowie das Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung in Arzneimitteln beschrieben.